



SEMPTOMİMETİK İLAÇLAR  
(DEVAM)

## Adrenerjik etkinliği bloke eden ilaçlar

- Bunlar da 4 sınıfta değerlendirilir.
- **1.** Sempatik sinir uçlarında norepinefrinin sentez ve depolamasını önleyerek etkili olanlar: **Reserpin**
- **2.** Sempatik sinir uçlarında norepinefrinin saliverilmesini önleyerek etkili olanlar: **Guanetidin**
- **3.** Alfa reseptörleri bloke ederek etkili olanlar: **Prazosin ve fenoksibenzamin (özellikle alfa<sub>1</sub>) ve fentolamin, yohimbin alfa<sub>2</sub> selektif, fentolamin ve dihidroergokriptin nonselektif etkili**
- **4.** Beta reseptörleri bloke ederek etkili olanlar: **Propranolol (non spesifik, tüm betaları), praktolol (sadece  $\beta_1$ 'i bloke eden)**

## Sempatomimetiklerde yapı-etki ilişkisi

- Feniletilamin yapısı taşırlar.
- Yan zincirdeki  $\beta$ -hidroksil grubu  $\alpha$ - ve  $\beta$ -reseptörlerine affiniteyi belirler.
- Amino grubu üzerindeki substitüsyon  $\alpha$ -reseptörler için affiniteyi azaltır ( $\alpha$ -agonist fenilefrin hariç). Fakat  $\beta$ 'lar üzerindeki ilgiyi artırır.
- Kateşolaminlerdeki hidroksil grupları bu bileşiklerin lipofiliklerinin çok düşük olmasına neden olur.

- Hidroksil gruplarının pozisyonunun değiştirilmesi (orsiprenalin, fenoterol, terbutalin de olduğu gibi) veya yerlerine başka grupların girmesi (Örđ salbutamol) bileşiğin COMT tarafından inaktive edilmesini engeller.

# Sempatomimetiklerin genel etkileri



- Bu grup bileşiklerin kalp, solunum gibi sistemlerdeki etkileri alt bölümlerde bahsedilmiştir. Burada metabolik etkilerine değinilecektir.
- Sempatomimetikler yağ hücrelerindeki  $\beta_1$  reseptörleri aracılığıyla lipolizisi artırır. İnsan lipositlerinde  $\alpha_2$  reseptörler bulunur. Bunlardaki intrasellüler cAMP'nin azalması lipolizisi inhibe eder.
- Sempatomimetik ilaçlar ayrıca karaciğerde glikojenolizisi değiştirir. Böylece dolaşıma glukoz bırakılması artar.

# Sempatomimetiklerin yan etkileri

- Seçici olmayan etkinliklerinden dolayı taşikardi,
- Hızlı uygulanmaları neticesinde ventriküler aritmi,
- Vazokonstriksiyona bağlı doku nekrozu (özellikle iv enjeksiyonda) belli başlı yan etkilerdir.

# Katekolamin Olan Sempatomimetikler

## Norepinefrin

Farmakolojik etki		<u>Farmakokinetik</u>
$\alpha_1$ , $\alpha_2$ ve $\beta_1$ güçlü →	$\beta_2$ az	Ağızdan etkisiz <u>Nebulize ve inhale edildiğinde etkili</u>
<u>Vagal refleks</u> epinefrine göre daha düşük dozda görülür		
$\beta$ <u>stimülant</u> eki daha belirgin, →	Alt <u>reseptör</u> farkı	
$\beta_2$ reseptörler aracılığıyla iskelet kas damarlarında gevşeme yapmaz →	Kan basıncını epinefrine göre daha iyi ↑	

## Kullanım alanı

- Kalp durmasında **kan basıncını artırmak** ve spinal anestezi ile gelişen **hipotansiyonu düzeltmek**
- *Ancak, şokta beyin ve böbrek kan akımını azalttığı için kullanımı tehlikeli olabilir.*
- Şokta NA fizyolojik tuzlu su veya %5 glikoz içinde 8 µg/ml yoğunlukta kullanılır. Kalp durmasında %0.1-0.01 çözeltisi 50-100 µg kalp içine uygulanır (adrenalinde benzer dozda uygulanır).



- Sürekli iv enjeksiyonda doku nekrozuna neden olabilir. Bu nedenle büyük venlere uygulanmalıdır.

## Epinefrin (Adrenalin)

- Endojen katokolamindir.
- Hava ve ışığa maruz kaldığında kahverengileşir.
- Hidroklorür tuzu, bitartrat, borat gibi tuzları vardır.
- Hidroklorür tuzu **adrenalin, epifrin, glaukon ve suprarenin** olarak da bilinir.
- Sindirim sisteminde ve karaciğerde parçalandığı için ağızdan kullanılmaz
- im veya sc kullanıldığında iyi emilir. Sc uygulamadan sonra 5-10 dk içinde (hızlı) etki görülür. İnjektion yerine masaj yapılarak emilim hızlandırılabilir.
- insanların astımında etkili olur. IV uygulamada derhal ve kuvvetli görülür..
- Kan-beyin bariyerini geçemez, fakat plasentaya ve süte geçer. Karaciğer ve diğer dokulardaki MAO ve COMT aracılığı ile metabolize olur.

# Epinefrin (Adrenalin)

- Endojen katokolamindir.
- Hava ve ışığa maruz kaldığında kahverengileşir.
- Hidroklorür tuzu, bitartrat, borat gibi tuzları vardır.
- Hidroklorür tuzu **adrenalin, epifrin, glaukon ve suprarenin** olarak da bilinir.
- Sindirim sisteminde ve karaciğerde parçalandığı için ağızdan kullanılmaz
- im veya sc kullanıldığında iyi emilir. Sc uygulamadan sonra 5-10 dk içinde (hızlı) etki görülür. İnjektion yerine masaj yapılarak emilim hızlandırılabilir.
- insanların astımında etkili olur. İV uygulamada derhal ve kuvvetli görülür..
- Kan-beyin bariyerini geçemez, fakat plasentaya ve süte geçer. Karaciğer ve diğer dokulardaki MAO ve COMT aracılığı ile metabolize olur.

$\alpha_1, \alpha_2$ $\beta_1, \beta_2, \beta_3$ etkir	→	pozitif <u>kronotrop</u> pozitif <u>inotrop</u> etki	↑
$\beta_2$ 'ler aracılığında <u>periferel vazodilatasyona</u> yol açar	→	iskelet kası kan akışında	↑
Yüksek dozlarda $\alpha$ res. aktivasyonu		Damarlarda daralma Net sonuç damarlarda daralma ve kan basıncında artış	
Bronşlarda $\beta_2$ 'ler aracılığında	→	Gevşeme	
$\alpha_2$ ve $\beta$ reseptörler aktivasyonu	→	Bağırsak <u>peristaltisinin</u> sıklık ve <u>amplitütünü</u>	↓
<u>Uterusta</u> $\alpha$ 'lar ile	→	Kasılma	
$\beta$ 'lar ile	→	Gevşeme	
Gözde irisin <u>radial</u> kasındaki $\alpha_1$ 'lerin aktivasyonu ile		<u>Midriazis</u>	
Lokal <u>vazokonstriksiyonla</u> göz sıvısı üretimi	↓	<u>Antiglakom</u> etki	

## **Kullanımı**

- ✘ Akut alerji ve anafilaktik reaksiyonlarda tercih edilir.
- ✘ Beşeride özellikle anafilaktik şokta ve **bronkodilatasyon** amacıyla tercih edilir.
- ✘ Veterinerlikte **vasokonstriktör** ve **kardiyostimulant** olarak kullanılır.
- ✘ Lokal anesteziyelerde anesteziğin etkisini artırmak amacıyla kullanılır. Yerel 1/20 000-100 000 yoğunlukta **kan kesici olarak** tamponla kullanılabilir.
- ✘ Topikal (oftalmik) olarak genellikle %1-2 pilokarpinle kombine şekilde glokom teşhisi için
- ✘ Konjunktival dekonjestan ve göz içi basıncı azaltmak için, **günde 2-3 kez 1 damla**

## Uygulama

- Kalp içi kullanılabilmekle beraber bu yol pek önerilmez.
- Kalp durmalarında en iyi uygulama yolu intratrakeal veya sentral ven'dir.
- Deri altı yoldan da kullanılır.

## Yan etki

- Yüksek dozlarda kardiyak aritmi, taşikardi, ventriküler fibrilasyon görülebilir. Ankisiyete, taşikardi, ventriküler aritmi gibi etkilere de yol açar. Tiroid tedavisi, dijital glikozit tedavisi, halojenli hidrokarbon anestezipler ve tiyobarbitüratlar katokolaminlerin myokardial toksik etkisini güçlendirir.
- İstenmeyen etkilerine karşı alfa blokör olan fentolamin ve beta blokör olan propranolol kullanılır.

## Doz

Genel doz 20 µg/kg'dır.

- Hayvanlarda kullanılırken en az 1/10 000 (100 µg/ml) oranında sulandırılmalıdır.
- Uygulamalarda ECG izlenmelidir.

## Dopamin

- Norepinefrinin endojen prokürsörüdür.
- Sempatik nöronlarda ve adrenomedüller hücrelerde bulunur.
- SSS'de bir nöromediyatör olarak görev yapar.
- Adrenerjik nöronlardan norepinefrin saliverilmesine neden olur. Bu da  $\alpha 1$  ve  $\beta 1$  reseptörleri etkiler.
- Ön hipofizden prolaktin saliverilmesini baskılar.
- Beta<sub>1</sub> ve dopaminerjik reseptörleri stimüle eder.
- Dopaminin 1'den 5'e kadar giden alt reseptör tipleri vardır. Reseptörleri D ile adlandırılır (D1,.....D5)  
Dopamin reseptörleri G proteinlerine kenetlidirler.
- Dopamin reseptörlere en fazla renal, mezenterik, koroner ve serebral arteriollerde yerleşmiştir.

D1 <u>Gs</u> ile kenetli →	Daha fazla <u>cAMP</u> ve düz kaslarda gevşeme, <u>vazodilatasyon</u>	<u>Renal, mezenterik, koroner</u> sirkülasyonda
D2 <u>Gi/o</u> ile kenetli →	<u>cAMP</u> sentezinde baskılanmaya ve <u>nörohormonların</u> salıverilmesini engelleme	<u>Ganglion</u> , adrenal kortekste
D3 <u>Gi/o</u> ile kenetli →	<u>cAMP</u> sentezinde baskılanmaya	<u>Striatumun tabanındaki</u> <u>nukleus akumbensde</u>
D4 <u>Gi/o</u> ile kenetli →	<u>cAMP</u> sentezinde baskılanmaya	Kalpte ve <u>SSS'de</u>
D5 <u>Gs</u> ile kenetli →	Bağırsak <u>peristaltığının</u> sıklık ve <u>amplitüdünü</u>	lenfositler, <u>hipokampus</u> ve <u>nukleus akumbensde</u>



- Dopamin dışarıdan uygulandığı zaman renal ve splanik arterleri D1 reseptörleri aracılığıyla genişleterek glomerüler filtrasyonu artırır. Bu nedenle **oliguruk veya anurik renal yetmezliklerde** faydalıdır.
- Kardiovasküler şok; akut ve kronik konjestif kalp yetmezliği ve diğer metotlara cevap alınamayan şok olayları ile hipertansif acil olaylarda kullanılırlar.
- Orta dozlarda (3-10 µg/kg/dk) kalp hızı ve kan basıncında çok az değişiklikle kardiak output'u artırır. Yüksek doz infüzyonları (10-20 µg/kg/dk) alfa ve beta adrenerjik reseptörleri uyarır. Bu da kalp kontraktilitesi, kalp hızı ve kan basıncında artışla sonuçlanır.
- Kedilerde deneme amaçlı olarak kanamalı pankreatitis karşı koruma amaçlı olarak kullanılmıştır.

- Sindirim sisteminde hızla parçalandığı için dopamin ağız yolundan kullanılmaz.
- Nebulize veya inhale edildiğinde solunum sisteminden emilir
- Deri altı yoldan vazokonstriksiyona neden olduğundan emilim yavaştır.
- Damar içi uygulamadan sonra etki genellikle 5 dk içinde başlar. İnfüzyon durdurulduktan sonra etki 10 dk' dan daha az bir süre kalır.
- Dopamin vücuda yaygın şekilde dağılır. Fakat kullanılan uygun dozlarda **kan-beyin bariyerini geçmez.**
- Plasentaya ve süte geçip geçmediği bilinmemektedir.
- Dopaminin plazma yarı ömrü, yaklaşık 2 dk' dır.
- Böbrek, karaciğer ve plazmada MAO ve COMT tarafından metabolize edilir. Dopamin dozunun %25' ine kadar adrenerjik sinir sonlarında norepinefrine metabolize olur.
- MAO inhibitörü alan hastalarda dopaminin etkisi 1 saate kadar uzayabilir.

- İlacın yan etkisi olarak bulantı, kusma, hipotansiyon veya hipertansiyon, dispne görülebilir. Yüksek dozlar taşikardi, kan basıncında artış, ventriküler ektopiye neden olur. İlacın damar dışına kaçırılması doku nekrozuna neden olur. Böyle durumlarda 10-15 ml tuzlu suda 5-10 ml fentolamin infiltre edilmelidir. Ancak, bu ilaç ventriküler aritmili hastalarda sakıncalıdır.
- İlaç etkileşmesi olarak fenitoin dopaminin etkisini azaltır ve hipotansiyon ve bradikardiye yol açar.
- Oliguruk renal yetmezlikte genel dozu 1-3 µg/kg/dk'dır. Kedilerde hemorajik pankreatit için 5 µg/kg/dk dozda 6 saat kullanılır.

# Kullanımı

- Kardiovasküler şok,
- Septik şok,
- Akut ve kronik konjestif kalp yetmezliği (destekleyici olarak) ve
- Diğer metodlara cevap alınamayan şok olayları ile **hipertansif** acil olaylarda kullanılırlar.
- Oligurik böbrek yetmezliğini düzeltmek için uygun hacim sıvı tedavisinden sonra, şokta gelişen hemodinamik dengesizliği düzeltmek için ve akut kalp yetmezliğinin tedavisine yardımcı olmak için kullanılır.
- Genel doz 1-3  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dk}$ 'dır
- Köpeklerde oligurik böbrek yetmezliği tedavi için furosemid gibi bir diüretikle birlikte düşük doz (0.5-3  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dk}$ ) kullanılır. Aynı hayvanlarda kalp yetmezliği tedavisine yardımcı olarak iv infüzyonla 1.1-11  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dk}$  kullanılır.

## Isoproterenol (İsoprenalin, isopropilarterenol, N-isopropilnoradrenalin )

- Beta adrenerjik agonisttir. dl-formları ve bunun hidroklorür ve sulfat dihidrat tuzları; l-formları ve bunun hidroklorür ve bitartrat dihidrat tuzları bulunur.
- Beta adrenerjik ( $\beta_1$  ve  $\beta_2$ ) agonisttir.  $\beta_2$  etkisi daha güçlüdür.
- Primer etkisi inotropik ve kronotropik artış, bronş düz kaslarında gevşeme ve periferel vazodilatasyondur. İsooproterenol iskelet kaslarına perfüzyonu artırabilir (Şokta vital organlara verme). İsooproterenol ayrıca antijen aracılı histamin salıverilmesini ve anafilaksinin yavaş etkili (SRS-A) maddesini baskılar.
- Bronkodilatör etkisi vardır. Veteriner hekimlikte sempatomimetik etkisinden ve özellikle bronkodilatör etkisinden yararlanmak için kullanılır. *Kalp blokajı ve bradikardi durumlarında tercih edilir.* Yan etki olarak ventriküler taşikardiye neden olabilir. Uygulanan hayvanların EGC'si izlenmelidir.

- İsoproterenol ağızdan alındığında sindirim sisteminde hızla etkisiz hale getirilir ve karaciğerde metabolize edilir. Dilaltı (sublingual) uygulamada emilim güvenilir değildir ve etkinin görülmesi 30 dk'yı alabilir. Damar içi uygulama ile etki derhal başlar, fakat birkaç dakika gibi kısa sürer. Süte geçip geçmediği bilinmemektedir. Etkisi primer olarak dokuya alınımı ile sonlandırılır. Karaciğerde ve diğer dokulardaki COMT tarafından zayıf bir aktif metabolitine parçalanır.

- İlave veya toksik etkiye neden olacağından diğer sempatomimetik aminlerle (Öğ epinefrin) beraber kullanılmamalıdır. Propranolon veya diğer beta blokörler, kalp, bronş ve damarlar (vazodilatasyon) üzerindeki etkilerini tersine çevirebilir. Halotan, digoksin gibi kalp kasını duyarlı hale getiren ilaçlarla kullanılırken aritmi bakımından hasta izlenmelidir. Oksitosik maddelerle kullanılırsa hipertansiyon görülebilir. Potasyum kaybettiren diüretiklerle (Öğ furosemid) birlikte kullanıldığında aritmi artar. Teofilinle eş zamanlı kullanılırsa yine kardiyotoksik etkiler artar.

- Köpeklerde ağızdan 5-10 mg günde 3-4 kez, iv infüzyonla 10 ng/kg/dk şeklinde kullanılır.
- Kutup ayılarında, Balıklarda 0.4mg/kg dozda ağızdan, günde iki kez kullanılır.



# KATEKOLAMİN OLMAYAN SEMPATOMİMETİKLER

## Dobutamin

- Hızlı etkili sentetik katekolamindir. Klinik olarak kullanılan dobutamin iki enantiomerik formun (pozitif ve negatif) rasemik karışımıdır.
- Özellikle  $\beta_1$  reseptörleri güçlü şekilde uyarır
- Tedavi dozlarında  $\beta_2$  ve  $\alpha_1$  reseptörleri ılımlı derecede etki eder.
- Norepinefrin salınmasına sebep olmaz.
- Kalpte inotropik etkiye neden olur.
- Genellikle ilaç kalp hızı (kronotropik) ve kan basıncı üzerinde çok az etkiye sahiptir.
- Aritmojenik ve vazodilatatif etkisi de vardır.

Farmakolojik  
etki

- Şoklarda kısa dönem kardiyak output için faydalıdır.
- Ayrıca konjestif kalp yetmezliği ve kardiomyopatide de etkilidir.

- Yüksek dozlarda sinus taşikardi ve ventriküler aritmiye neden olabilir. Hayvanlar atrial fibrilasyona karşı önceden *kardiyak glikozid veya kalsiyum kanal blokörleri ile (diltiazem gibi) korunmalıdır.* Bazı kedilerde yan etki olarak kusma ve nöbet görülmüştür.

- Propranolol, atenolol ve metoprolol dobutaminin etkisini tersine çevirir. Halotan aritmi olasılığını artırabilir. Diyabetli hastalarda insülin ihtiyacını artırabilir.

- Atlarda iv infüzyon tarzında 5  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dk}$  dozda ,
- Köpeklerde 3  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dk}$  dozda (aynı uygulama şekliyle) ,
- Kedilerde 4  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{dk}$  dozda (aynı uygulama şekliyle) uygulanır.

# EFEDRİN



**Bir alkaloid**

Farmakolojik  
etki

Doğrudan adrenejik reseptörleri aktive ederek sempatomimetik etki

Periferal vazokonstriksiyona ve kardiyak stümlasyona neden olarak kan basıncında ↑

$\beta_2$  reseptörler üzerinden bronkodilatasyon

$\alpha_1$  reseptörleri aktive ederek idrar kesesi sfingterinde daralma

*Epinefrine göre daha zayıf, fakat daha uzun süre etkili ve ağızdan kullanılabilir*

*Etkisi zayıf ve daha geç görüldüğü için acil durum ilacı değildir*

- **Veteriner Hekimlikte sempatomimetik etkilerinden faydalanmak için,**
- Anestezi ile meydana gelen **hipotansiyon olgularında,**
- **Midriatik** olarak,
- **Allerjik reaksiyonlarda** ve
- **MSS stimulanı** olarak kullanılmaktadır.
- Ayrıca **yerel konjesyonu gidermek** amacıyla da kullanılır.
- İlacın yan etkisi olarak SSS uyarısı, taşikardi, kas tremorları görülebilir. İlaç etkileşimi olarak sodyum bikarbonat efedrinin SSS ve kardiovasküler stimulant etkilerini artırır. Kan basıncını artırmak için köpeklere im veya iv 10-20 mg efedrin kullanılır.
- ***Kullanımı FDA tarafından belirlenen bazı düzenlemelere göre olmaktadır***

## Pseudoefedrin

- Efedrinin stereoizomeridir. Bir sempatomimetiktir. Alfa ve beta reseptörleri uyardığı kabul edilmektedir.
- Farmakolojik olarak vazokonstriksiyon, kalp hızı, koroner kan akışı, kan basıncı, orta dereceli SSS uyanısı ve nazal konjesyonda azalma ve appetite (iştah kaybı)'dir. Ayrıca üretral sfingter tonusu artırır. **Öncelikle köpeklerde idrar tutamama olaylarında fenilpropanolaminin yerine kullanılabilir.** Ayrıca oral dekonjestan olarak da kullanılır.
- Pseudoefedrin sindirim sisteminden hızlı ve tama yakın emilir. Besin varlığı emilimi geciktirebilir. Kısmen metabolize edilir ve çoğunluk değişmeden idrarla atılır. Alkali idrar (pH 8) ilacın vücutta kalış süresini uzatır.

- Glokomlu, prostat hipertrofi, hipertroidli, diyabete mellituslu, kardiyovaskuler bozukluğu olan ve hipotansiyonlu hastalarda kullanımı sakıncalıdır.
- 
- Efedrinle beraber kullanılması toksik etkiyi artırır. Amitraz, l-deprenil gibi MAO inhibitörü alan hastalarda 2 hafta içinde kullanılmaz.
- 
- Köpeklere idrar tutamama ve dekonjestan olarak 0.2-0.4 mg/kg dozda ağızdan 8-12 saatte bir , atlara pirilamin/pseudoefedrin oral granülleri 1 yemek kaşığı, yaklaşık 325kg c.ağırlık dozunda besine karıştırılarak kullanılır. Gerekirse 12 saat sonra tekrar edilebilir. Atlarda eksersizlerden 72 saat önce kullanılmamalıdır.

# Fenilpropanolamin (PPA)



Norepinefrin salınımı  
dolaylı yoldan etki

$\alpha_1$ 'i etkileyerek  
doğrudan etki

- ❖ Ağızdan kullanılabilir
- ❖ MAO ve COMT'a dayanıklıdır.
- ❖ Karaciğerde aktif metabolitine parçalanır
- ❖ Ancak, %80-90 idrarda değişmemiş olarak atılır.

Öncelikle idrar tutamama için kullanılır.



## Alfa<sub>1</sub> selektif agonistler

### Fenilefrin

- Suda çözünen hidroklorür tuzu şeklinde kullanılır.
- Yapıca epinefrine benzer. Doğrudan *alfa<sub>1</sub> reseptörler* üzerinden (belirgin şekilde) etkisini gösterir.
- Betalar üzerindeki etkisi azdır.
- Bir damar daraltıcıdır.
- Köpeklerde iv doz 0.088 mg/kg'dır. Eğer sc veya im uygulama yapılacaksa bu miktar yaklaşık iki kez verilecektir.

- Damar içi uygulamayı takiben vazopressör etki derhal görülür ve yaklaşık 20 dk kalır.

Oftalmik fenilefrin gözde kullanılır.

Ayrıca, konjunktival cerrahide kanamayı azaltmak için kullanılır.

### ***Horner's sendromu***

lezyonunun farmakolojik lokalizasyonunu ve tanısı için

Karaciğerde metabolize olur.

- Düşük yoğunluklu veya dilüe fenilefrin kullanılmalıdır.
- Köpeklerde maksimum midriyazis yaklaşık 2 saat kalır ve etkiler 18 saate kadar sürebilir.
- Diğer midriyatikler kullanılmadıkça, tek başına fenilefrin kedilerde etkili bulunmamıştır.

➤ 5 kg'dan küçük köpek ve kediler kan basıncı ve kalp ritmi gibi ilacın sistemik etkilerine duyarlıdırlar.

Genellikle fenilefrinin operasyon öncesi böyle hayvanlarda kullanımı önerilmez.

➤ Damlatmadan sonra lokal rahatsızlık meydana gelebilir. Kronik kullanımda ise yerini yangıya bırakabilir.

➤ Tavşan, kedi, insan gibi bazı türlerde korneal epitelyum hasarı olursa geçici stromal buğulanma görülebilir.

---

✘ **Amfetamin**

✘ **Metoksamin ve**

✘ **Metaraminol**

# Alfa<sub>2</sub> ve Beta<sub>2</sub> selektif agonistler

## Alfa selektif agonistler

- Bunlar periferde kan basıncı ve kalp hızını artırırken, SSS'de ağrının geçişini module ederler.
- İyi bir analjezi sağlarlar. En büyük avantajları bu etkilerinin bazı antagonistlerle çevrilebilmesidir.
- SSS'de bu reseptörlerin agonistlerince aktive edilmesi daha düşük sistemik kan basıncına yol açar. Bu da bu yolla etkili olan ve insanlarda kullanılan antihipertansiflerin etkisini açıklar.

- ▶ **Veteriner hekimlikte bu grup agonistler sedatif ve analjezik özelliklerinden dolayı kullanılır.**
- ▶ **Kardiyopulmonar yan etkilerinden kurtulmak için parasempatolitikler ve doksapram verilebilir. En iyisi her ikisinin düşük dozu ile sinerjizma sağlamak için alfa<sub>2</sub> agonistlerin premedikanlarla veya dissosiyatif anesteziklerle kombine etmektir.**
- ▶ **Timsahlarda kas gevşemesi ve iyi analjezi sağlamak için tercih edilir. Timsahlardaki etkisi 12 saatten fazla sürer. En olumlu tarafı bazı antagonistleriyle etkilerinin tersine çevrilebilmesidir.**

- ▶ **Ksilazin:**HCL tuzu şeklinde kullanılır. Preparatları 30 C'nin üzerinde tutulmamalıdır. Kedi, köpek, at ve sığırlarda küçük işlemler (lokal anestezi) ve muayenede sedatif olarak kullanılır. Ayrıca bu türlerde premedikan olarak da kullanılır. Ketaminle birlikte genel anestezi de kullanılır. Epidural enjeksiyonda yararlanır. Bazı farmakolojik etkileri morfine benzer. Kedi, at veya sığırlarda SSS uyarısına neden olmaz. Fakat sedasyon ve SSS depresyonuna neden olabilir. Atlarda meperidin, butorfanol veya pentazosinin yaptığı gibi visseral analjezi sağlar.Sentral aracılı yollar vasıtasıyla iskelet kaslarında gevşemeye yol açar.



- 
- ▶ Kedilerde sık, köpeklerde daha seyrek kusmaya yol açar. Zehirlenmelerde kusturucu olarak yararlanılır. İm uygulamadan sonra hızla emilir. Yarı ömrü 2.8-5.4 dk'dır. Ancak biyoyararlanımı tam değildir. Köpeklerde %52-90, koyunlarda %17-73, atlarda /40-48'dir. Dağılım hızlıdır. Sığırlarda yarı ömrü kısadır.
  - ▶ Ksilazin alımından sonra köpek ve kedilerde sıkca kusma meydana gelir. Bu nedenle gastrointestinal tıkanmalılarda kullanımı sakıncalıdır. Ksilazinin salivasyon ve bradikardi gibi olumsuz etkileri eş zamanlı atropin alımıyla önlenabilir. Ksilazinle premadike edilen hayvanlarda indüksiyon maddesinin miktarı %50-75 azalacağından yüksek doza bağlı ölümden kaçınılır.

- ▶ Ksilazinle eş zamanlı atropin alınması salivasyonu ve bradikardiyi engelleyeceğinden avantaj olabilir. Ksilazin atlarda sedatif olarak faydalıdır. İv yerine im verilecekse ilacın yaklaşık 2 katına gereksinim olur. Yüksek dozlar sakıncalıdır. Bradikardi ve kalp bloğuna neden olur . Gebeliğin son ayında kullanımı sakıncalıdır.
- ▶ İv enj. sonra arteriyel kan basıncı hızla yükselir. Daha sonra normal düzeyin altına düşer. Atlar genellikle ayakta sedasyona uğrar. Ancak yüksek dozlarda sallanır (denge bozulur).

- ▶ Opioid analjeziklerle eş zamanlı alındığında sedasyonun derinliği artabilir. Bu nedenle atlarda petidin, morfin, metadon, butorfanol sedasyonu sürdürmek için ksilazinle kombinasyon halinde kullanılır.
- ▶ Asepromazin sıklıkla ksilazinle (ve opioidle) kombine kullanılır. Bu amaçla özellikle saf opioid agonistleri-morfin, metadon gibi kullanılır.
- ▶ Atlarda premedikan olarak ksilazin tiyopentan, methohexiton veya ketamin ile takip edilebilir. Böyle bir durumda ksilazinin premedikan dozu 1.1 mg/kg, ketaminin indüksiyon dozu 2.2 mg/kg'dır. Tek başına sedasyon için atlarda im 2.2-3.0 mg/kg, yavaş iv 0.6-1.1 mg/kg dozda kullanılır. Atlarda petidin, morfin, metadon, butorfanol gibi opioidlerle kullanıldıklarında derin sedasyona yol açar.

- ▶ Sığırlar ksilazine atlara göre 10 kez daha duyarlıdır. Düşük doz sedasyon üretir. Yüksek doz uzanmaya neden olur. Ksilazin hayvanlarda lokal anestezi altındaki cerrahi işlemlerden önce sedasyon için yararlıdır. Genel anesteziden önce uzanma ve endotrakeal entubasyon tübününün takılmasını kolaylaştırmak için kullanılabilir. Etkinin başlaması iv uyg. Sonra 5 dk içinde olur. Pik etki 15 dk da görülür. Etki süresi 40-60 dk'dır.
- ▶ Tek başına sedasyon için sığırlarda im 50-300 µg/kg kullanılır.
- ▶ köpeklerde 1- mg/kg, ren geyiklerinde 0.5 mg/kg'dır. Ren geyiklerinde ketaminle verilecekse doz 0.2 mg/kg'dır.  
**Bakanlığın Ek II listesinde ve et ve süt için KÖS 0 gündür**
- ▶ *Ksilazin, 200µg/kg iv köpek ve kedilerde kusmayı uyarır. Bu dozda sedasyon olmaz.*

# Klonidin

- **Alfa<sub>2</sub> agonisttir.** Kan-beyin engelini iyi geçer. Pre ve postsinaptik düzeydeki alfa<sub>2</sub> reseptörlere bağlanır. Kan basıncı üzerinde ayarlayıcı etkisi vardır. Postsinaptik alfa<sub>2</sub> reseptörlerin aktivasyonu medulla oblongatadaki vazomotor nöronların etkisini baskılar, bu da sistemik arter basıncının daha düşük bir düzeyde yeniden ayarlanmasıyla sonuçlanır.
- Buna ek olarak periferde presinaptik alfa<sub>2</sub> reseptörlerin aktive edilmesi hem NE ve hem de asetilkolin saliverilmesinin azalmasına yol açar.
- Ashında **büyüme hormonu (GH)** yetersizliğinin teşhisinde kullanılır. Diğer bir ifade ile bu hormonun **saliverilmesini teşvik eder.**
- Yan etki olarak geçici sedasyon, bradikardi, ağız kuruluğu ve ilacın birden kesilmesiyle rebound hipertansiyon yapabilir. Köpeklerde iv 10 µg/kg dozda (en fazla 300µg) kullanılır.

## Beta selektif agonistler

- ▶ Beta reseptörler beta<sub>1</sub>'ler (kardiak) olanlar ve beta<sub>2</sub>'ler (düz kas reseptörleri) olmak üzere alt gruplara ayrılır
- ▶ Beta reseptörlerin uyarılması siklik AMP üretimini artırır. Bu da bronkodilatasyona yol açar.
- ▶ Bu grupta izoproterenol, metaproterenol, terbutalin, salbutamol, klenbuterol gibi ilaçlar bulunur.
- ▶ Genelde beta<sub>2</sub> reseptörlerin uyarılması hava yolu düz kaslarının gevşemesine, mediatör salıverilmesinin baskılanmasına ve toksik etki olarak iskelet kası tremorlarına sebep olur.

- **Beta agonistler sığırlarda yağ dokuda yıkımlanmaya neden olur.**
- **İskelet kaslarına kan ve besin gidişi artar ve anabolik etki oluşur.**
- **Büyüme hormonu ve insülin salıverilir. Yağ kaybolur, kas hipertrofisi gelişir.**
- **Net etki olarak belirgin ağırlık kazancı artışı olmaz. Fakat yağsıza dönüşüm artar. Belirtilen nedenden dolayı bu grup ilaçlara "repartitioning" ilaçlar adı verilir.**
- **Klenbuterol, simeterol bunların bazılarıdır. Simeterol ile ruminantlarda günlük canlı ağırlık kazancı %13-20'dir. Domuz ve kantlılarda bu oran %1-3 arasındadır.**

# Klenbuterol

- Doğrudan etkili **beta<sub>2</sub>** adrenoseptör stimulanttır. Çok az beta<sub>1</sub> (kardiak) etkisi vardır. Beta<sub>2</sub> reseptörlerin uyarılması bronş ve uterus kaslarında gevşeme yapar. Hidroklorür tuzu şeklinde kullanılır.
- Alerjik solunum yolu hastalıklarında bronkodilatasyon için ve COPD'li (Kronik Obstruktif Pulmoner Disease) atlarda transpulmoner basınç fluktuasyonunun azaltmak için Avrupa ve Kanada'da yaygın kullanılır. Fakat U.S'de kullanılmamaktadır.
- Obstetrikte ineklerde uterusu gevşetmek için (prolapsus uteri, distosia, sezeryan vb'de) kullanılır. Kalp hastalarında kullanımı sakıncalıdır.
- Yan etki olarak geçici vazodilatasyon ve taşikardi görülür. Uterus kontraksiyonlarını kaldırabilir. Oksitosin ve PGF<sub>2α</sub> 'nın etkisini antagonize eder.
- Atlarda ağızdan veya iv injeksiyon şeklinde günde iki kez 800 ng/kg dozda (10 gün için), buzağılarda ağız, im veya yavaş iv enjeksiyon şeklinde günde iki kez 800 ng/kg dozda, köpeklerde ağız veya yavaş iv injeksiyon şeklinde günde iki kez 1-5 µg/kg dozda kullanılır. Buzağılarda KÖS 28 gündür. Besin için değerlendirilecek atlarda kullanılmaz.



# Terbutalin

- Doğrudan etkili **beta<sub>2</sub>** adrenoseptör stimulanttır.
- Sulfat tuzu şeklinde kullanılır.
- Klenbuterole kıyasla **kardiak stimulant** etkisi daha fazladır. Bu etkisi kedilerde daha belirgindir. En önemli yan etkisi taşikardi ve kulak kepçesi ile burun deliğinde eritem'dir böyle anda derhal ilaç kesilir.
- Solunum hastalıklarında bronkodilatasyon amacıyla kullanılır.
- Köpeklere ağızdan günde 2-3 kez 1.25-5.0 mg dozda, kedilere aynı yoldan günde 2-3 kez 1.25 mg dozda kullanılır.

## Salbutamol (Albuterol)

- Bir sentetik sempatomimetik amindir.
- Beta<sub>2</sub> agonistidir.
- Sülfat tuzu şeklinde kullanılır
- İnsanlarda astımda bronşları genişletmek için kullanılır.
- **Beta<sub>1</sub>'lere etkimeidiği için kalp üzerinde olumsuz etkisi yoktur**
- Salbutamol astım olaylarında günde 2-3 kez inhalasyonla kullanılabilir. Çünkü genelde bu grup ilaçların vücuttan atılması hızlıdır.

- Veteriner hekimlikte genelde köpek ve kedilerde bronkospazmi veya öksürüğü gidermek için kullanılır.
- Atlarda bronkodilatör olarak kullanılır.
- Albuterolün büyük dozları rodentlerde teratojenik olarak bulunmuştur.

# ADRENERJİK ETKİNLİĞİ BLOKE EDEN İLAÇLAR (SEMPATOLİTİKLER)

Sempatik etkiyi ortadan kaldıran ilaçlara sempatolitikler adı verilir.

Bunlar da 4 sınıfta değerlendirilir.

- × 1. Sempatik sinir uçlarında norepinefrinin sentez ve depolamasını önleyerek etkili olanlar: **Reserpin**
- × 2. Sempatik sinir uçlarında norepinefrinin salıverilmesini önleyerek etkili olanlar: **Guanetidin**
- × 3. Alfa reseptörleri bloke ederek etkili olanlar: **Prazosin ve fenoksibenzamin (özellikle  $\alpha_1$ ) ve fentolamin, yohimbin  $\alpha_2$  selektif, fentolamin ve dihidroergokriptin nonselektif etkili**
- × 4. Beta reseptörleri bloke ederek etkili olanlar: **Propranolol (tüm betaları), praktolol (sadece  $\beta_1$ 'i bloke eden)**

# Reseptör Blokörleri

## Alfa reseptör blokörleri

- **Atipamezol (Antisedan)**

- ❖ Sentetik bir alfa<sub>2</sub> adrenerjik antagonist
- ❖ Köpeklerde medetomidin HCL'in analjezik ve sedatif etkisini antagonize etmek için kullanılır.
- ❖ Ancak etki anestezi uygulamasından sonraki kısa süre içinde (15-40 dk) yapılırsa daha iyi olur. Aksi takdirde **detomidin** gibi uzun etkililerde yeniden sedasyon gelişebileceği göz önünde tutulmalıdır.
- ❖ Diğer anestezi (**ketamin**) veya sedatiflerin etkisini antagonize **edemez**.

**İv, im, sc kullanılır**

**İm tercih edilir**

**10 dk, pik**

**Atipemazol**

**$T_{1/2\beta}$  2-3 saat**

**K.Ciğerde metabolize,  
idrarla atılma**

- İlacın yan etkisi olarak çok ender şekilde kusma, geçici uyarı, hipersalivasyon, ishal ve tremorlar gözlenebilir.
- Sedasyon ve analjeziyi hızla geri çevirdikleri için hastayı korku ve endişeye yatkın hale getirebilirler.
- Hastalar hipotermi, bradikardi, solunumun durması yönünden tam düzelme olana kadar gözlenmelidir.
- Gebe ve süt veren köpeklerdeki güvenliği araştırılmamıştır.

## Fenoksibenzamin (Dibenzilin)

- Sentetik, uzun etkili ve yarışmalı olmayan alfa bloke edici maddedir. Bu grubun **trankilizer** özelliği **bulunmaktadır**.





**Farmakokinetik: İlacın evcil  
Hayvanlarda farmakokinetiğine  
İlişkin yeterli bilgi yoktur.**

**Plasenta veya süte geçtiği  
bilinmemektedir.**

Atlarda laminitis olgularında alfa adrenerjiklerin etkisiyle gelişen arteriyel spazma (**hipertansiyon**) karşı diğer bir adrenerjik ilaç olan izoksupurinde olduğu gibi iv (500 ml tuz çözeltisinde 600 mg) kullanılabilir. Hızlı iv enjeksiyon kardiyovaskuler sisteme yönelik istenmeyen etkilere yol açar.

Fenoksibenzamin ayrıca yine **ishalli atlarda bağırsak motilitesini baskılamak** için de kullanılabilir.

Ancak bu bazen hipomotilite ile de sonuçlanabilmektedir. İshali kontrol altına almak için 1 mg/kg iv (500 ml tuzlu suda seyreltilerek) 5-10 dk'dan daha uzun bir sürede verilecek şekilde uygulamaya başlanır; daha sonra 12 saatte tamamlanacak şekilde 0.5 mg/kg iv dozda ve yine aynı miktar tuz çözeltisinde uygulamaya devam edilir.

Fenoksibenzamin **idrarn çıkarılmaması**

**durumlarında** da 0.7 mg/kg dozda ve günde 4 kez ağız yolundan verilebilir. Bu amaçla betanekolle birleştirilebilir.

## Tolazolin

- ✘ Bir alfa<sub>2</sub> adrenoseptör antagonist,
- ✘ Alfa<sub>1</sub>'e de etkir
- ✘ Parsiyel agonist/yani sempatomimetik etki de gösterebilir
- ✘ Periferel vazodilatasyona yol açar.

**Köpeklerde** ise 5 mg/kg iv tolazolin amitrazin etkisini tersine çevirmektedir. Yan etki olarak taşikardi, periferel vazodilatasyon, dudaklarda hiperaljeziye neden olabilir. Temiz göz yaşı ve burun akıntısı görülebilir.

[Text]

- 5 dk içinde etki
- Doz tekrarı gerektirir

[Text]

- İv vucutta dağılım iyi
- [Text]

[Text]

- K.ciğer ve böbrekte konsantre
- $T_{1/2\beta}$  **1 saat**

## Fentolamin

- ✘ İmidazolin türevi bir ilaçtır. Kısa etki süreli alfa adrenerjik reseptör blokörüdür. İnsan hekimliğinde hipertansiyon ve hipertansif krizin tanısında kullanılır. Damar içi kullanılması yükselmiş kan basıncını hemen düşürür

# Yohimbin

- Hidroklorür tuzu şeklinde kullanılır.
- Alfa<sub>2</sub> agonistler için antagonisttir. Klinik kullanımı kaybolmuştur. Ancak farmakolojik araştırmalarda kullanılmaktadır.
- Ekzotik türlerde ksilazin ve ksilazin-ketamin etkisini tersine çevirir. Ancak, ketaminin etkisini kısmen çevirmektedir.
- Türler arası farklar gösterir.
- **Yohimbinin** 0.1 mg/kg **iv** **ve tolazolinin** 15 mg/kg **iv** verilmesinin ketamin/ksilazin anesteziğini ters çevirdiği bildirilmektedir.
- amitraz, detomidin, medetomidin, romifedin'in etkisini de çevirir. FDA tarafından hayvanlarda kullanımı uygun bulunmamıştır.

# Beta reseptör blokörleri

## Atenolol (Atenol, İbinolo, Myokord, Tenormin)

- Kardioselektif beta1-adrenerjik blokördür. Terapötik etkisi antihipertansif, antianjinal, antiaritmiktir.
- Veteriner pratikte supraventriküler aritmilerde tercih edilir. **Kinidin uygulananlarda**, karaciğere kan akışının azalması ile karakterize durumlarda, atriometriküler blokda vb kullanımı **sakıncalıdır**. Yan etki olarak bronkospazm, myokardial depresyon, bradikardi, hipotansiyon görülebilir.
- Köpeklerde ağızdan 100-500 µg/kg dozda günde 1-2 kez kullanılır.
- Kedilerde günde 1 kez 0.5-1.0 mg/kg dozda kullanılır.

# [ Depoları boşaltanlar ]

## Rezerpin

Rauwolfia alkaloididir. Etkisini katokolaminlere bağımlı mekanizma üzerinden gösterir.

Veziküllerdeki biyojen amin (norepinefrin) depolarının boşalmasına neden olur. Bunların yeniden sentezlenmesi haftalar, günler alır.

Atların evcilleştirilmesinde kullanılmıştır.

Günümüzde veterinerlikte kullanımdan çıkmış durumdadır.



## **Guanetidin**

- NE yerine depolanır. Fakat onun etkisini yapamaz Akson membranını stabilize ederek impulsların sempatik sinir ucuna yayılması engellenir.